

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 746 314**

⑫ N° d'enregistrement national : **96 03674**

⑤ Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/415, C 07 C 237/30, C 07 D 407/04 //  
(A 61 K 31/415, 31:16) (C 07 D 407/04, 233:22, 319:20)

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 25.03.96.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 26.09.97 Bulletin 97/39.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —  
FR.

⑦② Inventeur(s) : COLPAERT FRANCOIS, MARIEN  
MARC, KOEK WOUTER et IMBERT THIERRY.

⑦③ Titulaire(s) : .

⑦④ Mandataire : REGIMBEAU.

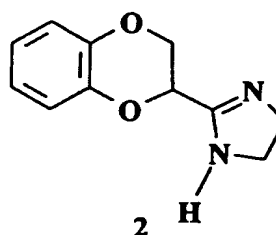
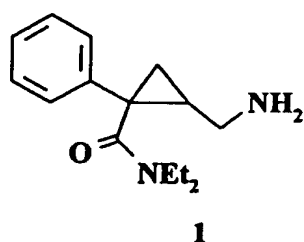
⑤④ **PRODUIT CONTENANT DU MILNACIPRAN ET DE L'IDAZOXAN COMME PREPARATION PHARMACEUTIQUE  
COMBINÉE.**

⑤⑦ La présente invention est relative à un produit conte-  
nant du MILNACIPRAN et de l'IDAZOXAN comme prépa-  
ration pharmaceutique combinée pour une utilisation simul-  
tanée, séparée ou étalée dans le temps en thérapie  
antidépressive.

**FR 2 746 314 - A1**



La présente invention est relative à des produits contenant du Milnacipran, de formule 1, et de l'Idazoxan, de formule 2 comme préparation pharmaceutique combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour traiter la dépression et ses différentes formes, ainsi que les pathologies dans lesquelles les antidépresseurs sont utilisés.



Le Milnacipran 1 est un composé connu par le brevet FR 2 508 035, pour sa structure, sa préparation et son activité antidépressive. Il possède des propriétés inhibitrices de recapture de monoamines (NA, 5-HT), dans le système nerveux central. Les propriétés d'inhibition de recapture de noradrénaline et de sérotonine induisent l'augmentation du taux de ces deux neuromédiateurs dans la fente synaptique, ce qui permet de compenser le faible taux, comme c'est le cas dans les pathologies dépressives, et de dysfonctionnement de la transmission synaptique.

15

Les composés ayant la propriété de bloquer les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques permettent une augmentation de la libération de noradrénaline également dans la fente synaptique dans les localisations cérébrales impliquées. L'Idazoxan 2 est un composé connu par le brevet GB 2 068 376 pour sa structure, sa préparation, et précisément pour son utilisation comme agent antidépresseur en vertu de ses activités  $\alpha_2$  antagonistes adrénergiques.

20

Ceci est également montré dans les publications, telles que J.Med.Chem. 1983, 26, 823 ; J.Med.Chem 1985, 28, 1054 ; J.Med.Chem. 1986, 29, 2000.

25

L'Idazoxan a été utilisé en clinique humaine pour soigner la dépression. Les résultats de ces études ont montré une activité antidépressive limitée, insuffisante pour permettre un développement complet dans cette indication en monothérapie.

- 5                    On sait également que l'isomère (+) de l'Idazoxan est l'isomère actif. Il a cependant la propriété de se racémiser en solution ( J.Med.Chem. 1986, 29, 2000 )

- Il a été trouvé maintenant de façon surprenante que l'administration conjointe, séparée ou étalée dans le temps du Milnacipran ainsi que de l'Idazoxan,  
10                    provoquait une potentialisation de l'activité antidépressive de ces composés par rapport à leur activité après administration seule.

- Selon une autre caractéristique, les produits selon l'invention renferment le Milnacipran et/ou l'Idazoxan sous la forme d'un sel avec un acide minéral ou organique  
15                    pharmaceutiquement acceptable. Ses principes actifs peuvent être présents aussi bien sous leurs formes racémiques que sous la forme d'un énantiomère pur.

- Selon une autre caractéristique, les produits de l'invention contiennent le Milnacipran conjointement avec l'Idazoxan, c'est-à-dire que l'invention s'étend  
20                    également, et de façon préférentielle, aux compositions pharmaceutiques renfermant un mélange synergique de Milnacipran et d'Idazoxan destiné à être utilisé dans le traitement de différentes formes de dépression.

- Avantageusement, les produits selon l'invention se présentent sous la forme  
25                    de dosages unitaires contenant de 10 à 100 mg de Milnacipran et de 0,5 à 50 mg d'Idazoxan

- Le phénomène de potentialisation de l'activité antidépressive a été mis en évidence dans les modèles pharmacologiques classiquement utilisés dans le domaine, en  
30                    particulier dans le test de la nage forcée. (R. PORSOLT et al. Eur.J.Pharmacol. 47 : 379-

391, 1978). Ce test effectué chez le rat est un test comportemental. Les rats sont soumis à nager dans un cylindre rempli d'eau, d'où ils ne peuvent s'échapper, et, après une période d'activité vigoureuse, adoptent une position immobile ("désespoir"). Cette immobilité est réduite par des composés antidépresseurs variés actifs en clinique humaine. Plus un produit est actif, plus le temps d'immobilité de l'animal sera court.

Tous les produits sont administrés, soit per os, soit par voie sous cutanée, 60 min. avant le début du test.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I suivant:

**TABLEAU I**

|                              | Traitement<br>p.o.<br>dose | Traitement<br>s.c<br>dose | Durée de l'immobilité<br>% de changement par rapport aux<br>animaux contrôles |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|---|
| Contrôle                     | véhicule                   | véhicule                  | 0 %   |
| Milnacipran                  | 10 mg/kg                   | véhicule                  | - 5 %   |
| Idazoxan                     | véhicule                   | 0,63 mg/kg                | - 34 %  |
| Milnacipran<br>+<br>Idazoxan | 10 mg/kg                   | 0,63 mg/kg                | - 61 %  |

Il résulte de ce tableau que le Milnacipran par administration seul réduit de 5 % l'immobilité de l'animal ce qui n'est pas significatif, tandis que l'Idazoxan administré seul réduit significativement de 34 % cette immobilité. La potentialisation

est ainsi montrée par administration conjointe du Milnacipran et de l'Idazoxan, une réduction de l'immobilité de 61 % par rapport aux animaux n'ayant reçu aucun traitement, et cette réduction est significativement plus grande par rapport à ce qui est observé avec le Milnacipran ou l'Idazoxan administrés seuls. ( $p < 0,01$ ).

5

L'effet synergique apporté par l'Idazoxan est exceptionnel, car il n'est pas partagé par d'autres composés alpha 2 antagonistes, et en particulier l'Efaroxan, dont l'isomère dextrogyre possédant l'activité alpha 2 antagoniste, ne provoque pas cette potentialisation avec le Milnacipran, comme il est montré dans le tableau II suivant:

10

**TABLEAU II**

|                                  | Traitement<br>p.o.<br>dose | Traitement<br>s.c<br>dose | Durée de l'immobilité<br>% de changement par rapport aux<br>animaux contrôles |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|---|
| Contrôle                         | véhicule                   | véhicule                  | 0 %   |
| Milnacipran                      | 10 mg/kg                   | véhicule                  | +8% (N.S.)  |
| (+) Efaroxan                     | véhicule                   | 0,16 mg/kg                | - 21 % (N.S.)   |
| Milnacipran<br>+<br>(+) Efaroxan | 10 mg/kg                   | 0,16 mg/kg                | +17 % (N.S.)  |

15 N.S. : Non significatif par rapport au contrôle , au Milnacipran seul et à l'Efaroxan seul.

Cette potentialisation de l'effet antidépresseur du Milnacipran est mise à profit chez l'homme pour soigner les pathologies comportementales dépressives et leurs différentes formes.

- 5 Une autre caractéristique de la présente invention réside dans le fait que la coadministration des deux composés peut se faire, soit par des compositions pharmaceutiques séparées, le clinicien ayant ainsi le choix du dosage et du mode d'administration, selon l'état et les caractéristiques du patient, soit dans une seule composition pharmaceutique contenant un excipient adapté, pour une administration
- 10 orale, en gélules ou comprimés, parentérale, ou transdermique, ces compositions pharmaceutiques étant préparées selon les méthodes conventionnelles, aux posologies telles qu'elles sont décrites ci-après.

- Le Milnacipran peut être administré à des doses quotidiennes par voie orale
- 15 comprises entre environ 10 et 100 mg, en même temps que l'Idazoxan à des doses comprises entre 0,5 et 50 mg, et ceci une ou plusieurs fois par jour.

- Il est entendu également que les deux composés peuvent être incorporés dans les compositions pharmaceutiques sous forme de sels minéraux ou organiques et
- 20 peuvent se présenter également sous forme d'énantiomère pur de l'un et/ou de l'autre des entités actives.

## **REVENDICATIONS**

- 1 - Produit contenant du Milnacipran et de l'Idazoxan comme préparation  
5 pharmaceutique combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps en thérapie antidépressive.
- 2.- Produit selon la revendication 1, en ce qu'il renferme le Milnacipran et/ou  
l'Idazoxan sous la forme d'un sel avec un acide minéral ou organique  
10 pharmaceutiquement acceptable.
- 3.- Produit selon l'une des revendications 1 et 2, en ce qu'il renferme le Milnacipran  
et/ou l'Idazoxan sous la forme d'un énantiomère pur.
- 15 4.- Produit selon l'une des revendications 1 à 3, en ce qu'il contient le Milnacipran conjointement avec l'Idazoxan.
- 5.- Produit selon l'une des revendications 1 à 4, en ce qu'il se présente sous la forme  
de dosages unitaires contenant de 10 à 100 mg de Milnacipran.
- 20 6.- Produit selon l'une des revendications 1 à 4, en ce qu'il se présente sous la forme  
de dosages unitaires contenant de 0,5 à 50 mg d'Idazoxan.

**INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

**2746314**

N° d'enregistrement  
national

FA 527734  
FR 9603674

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |  | Revendications<br>concernées<br>de la demande<br>examinée |
|---|--|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes |   |
| A   | EP-A-0 687 472 (LILLY CO ELI) 20 Décembre 1995<br>---                              | 1-6   |
| A   | EP-A-0 510 837 (PFIZER) 28 Octobre 1992<br>---                                     | 1-6   |
| A   | US-A-5 492 907 (PICKAR DAVID ET AL) 20<br>Février 1996<br>-----                    | 1-6   |
|   |  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int. CL.6)             |
|   |  | A61K  |
| Date d'achèvement de la recherche   |  | Examinateur   |
| 16 Décembre 1996  |  | Leherte, C  |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/> A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général<br/> O : divulgation non-écrite<br/> D : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/> E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/> D : cité dans la demande<br/> L : cité pour d'autres raisons</p> <p>Δ : membre de la même famille, document correspondant</p> |  |   |